



TITLE:

線虫の寿命制御におけるコレステロールの役割(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

庵原, 亜貴子

CITATION:

庵原, 亜貴子. 線虫の寿命制御におけるコレステロールの役割. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20101>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-01-22に公開

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	庵原 亜貴子
論文題目	線虫の寿命制御におけるコレステロールの役割		
(論文内容の要旨)			
<p>コレステロールは、その血中量が死亡率に影響を与えることが知られており、寿命制御因子として注目を集めている。しかし、コレステロールが老化に直接どのような影響を与えるかについては未解明な点が多い。線虫は哺乳類と異なり体内でコレステロールを生合成できないため、培地中のコレステロール濃度を変化させることで、体内コレステロール量が寿命に与える影響を調べることができる。本研究において、申請者は線虫を用いてコレステロールが寿命に与える影響を調べ、コレステロールが食餌制限法の一つである断続的飢餓 (IF) による寿命延長に重要な因子であることを見出だした。IF は自由摂食と飢餓を繰り返す食餌制限の方法であり、線虫からマウスに至る様々な動物で老化を遅延させ、寿命を延長させることが知られている。そこで、培地中のコレステロール濃度を増減させ、IF 下の寿命への影響を調べた。その結果、コレステロールを含まない培地で線虫を飼育することで、IF による寿命延長が著しく抑制されることを明らかにした。次に、コレステロールが飢餓による遺伝子の発現変化に及ぼす影響について、マイクロアレイを行い網羅的に調べた。その結果、転写因子 DAF-16 のターゲット遺伝子の飢餓による発現誘導に、コレステロールが必要であることを見出だした。更に、コレステロールは飢餓によって引き起こされる DAF-16 の核内移行を制御していることを明らかにした。線虫において、NAP-1 (nucleosome assembly protein-1) がコレステロールと結合し、コレステロール依存的に DAF-16 の転写活性を上昇させることが報告されていた。そこで、NAP-1 が DAF-16 の細胞内局在制御と IF による寿命延長に関与するかどうかを調べた。その結果、<i>nap-1</i> をノックダウンすることで、コレステロールの欠乏と同様に、飢餓による DAF-16 の核内移行と IF による寿命延長が抑制された。さらに、コレステロール欠乏下において <i>nap-1</i> ノックダウンを行っても、DAF-16 の核内移行と IF による寿命延長に対する更なる抑制効果は見られなかった。これらの結果から、コレステロールは少なくとも部分的には NAP-1 と同じ経路を介して、DAF-16 の核内移行と IF による寿命延長を制御していることが示唆された。本研究は食餌制限法の一つである IF による寿命延長においてコレステロールが重要な役割を担っていることを示し、そのコレステロールによる寿命制御メカニズムの一端を解明したものである。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、食餌制限の一種である断続的飢餓(IF)による寿命延長において、コレステロールが重要な役割を担っている分子であること、更にコレステロールは転写因子DAF-16の飢餓による核内移行を制御することでIFによる寿命延長に関与していることを明らかにした。申請者はまず、コレステロールの欠乏が自由摂食(AL)時とIF時の寿命に与える影響を調べ、コレステロールの欠乏がAL下の寿命にはほとんど影響を与えない一方で、IFによる寿命延長を顕著に抑制させるということを見出だした。コレステロールを過剰に与えた場合にはAL、IFの両条件下の寿命に変化はないことを示した。また、線虫の発生完了後からコレステロールを欠乏させた場合にもIFによる寿命延長の抑制は見られることを示した。この結果は、コレステロールの欠乏によってIFによる寿命延長が抑制されるのは発生異常が原因ではなく、コレステロールが成虫期の線虫の寿命を制御していることを示唆している。さらに申請者は、コレステロールがIF以外の食餌制限法による寿命延長を制御しているかどうかを調べ、コレステロールはカロリー制限による寿命延長には必要ではないことを明らかにした。次に、申請者は、コレステロールがIFによる寿命延長を制御するメカニズムを明らかにするために、マイクロアレイを行って遺伝子発現を網羅的に調べ、コレステロール依存的に飢餓によって発現上昇する遺伝子群を探索した。そして、コレステロール依存的に飢餓によって発現上昇した遺伝子群の中に、FOXOの線虫ホモログであるDAF-16のターゲット遺伝子が有意に濃縮されていることを示した。この結果は、コレステロールが飢餓によって上昇するDAF-16の活性を制御していることを示唆している。さらに、申請者はコレステロールがDAF-16の活性を制御するメカニズムを調べ、その結果コレステロールがDAF-16の飢餓による核内移行を制御していることを明らかにした。続いて、申請者はコレステロール結合タンパク質として報告されていたNAP-1に着目し、NAP-1がDAF-16の局在やIF下の寿命に与える影響を調べた。その結果、NAP-1はコレステロールと同じ経路を介してDAF-16の飢餓による核内移行とIFによる寿命延長を制御していることを示した。本論文は、寿命制御におけるコレステロールの重要性を明らかにするとともに、食餌制限による寿命延長メカニズムの解明に大きく貢献するものである。これら一連の研究において、申請者の持つ生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究遂行能力、及び生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されていると判断できる。また、本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されていた。以上より、本論文は、博士(生命科学)の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成28年12月5日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日